



**Karolinska
Institutet**

Melatonin vid sömnbesvär hos barn

Evidens och användande

Kristina Tedroff

Barnneurolog, docent

Region Stockholm och Karolinska Institutet

Skolläkardagarna 2024

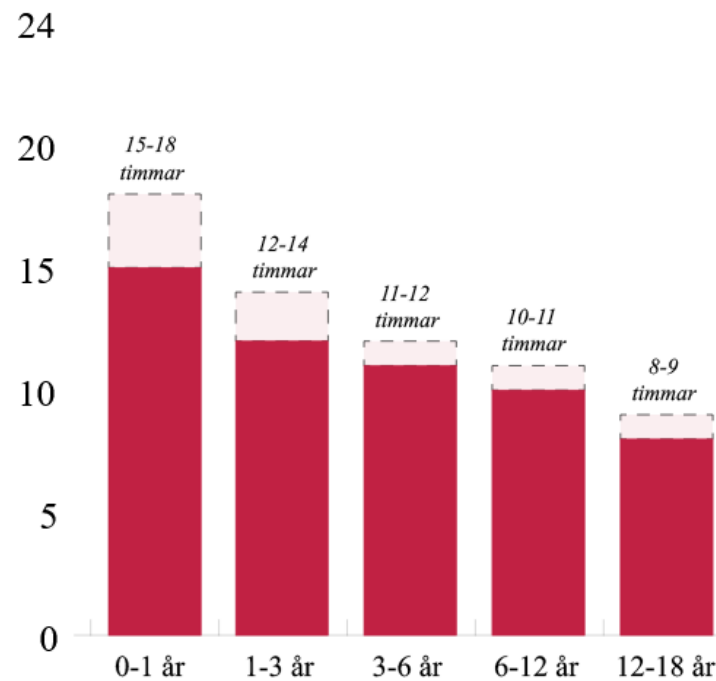
Sömnpromblem

- Sömnpromblem hos barn och unga är vanligt. 25% rapporterar någon gång under barndomen. (*Owens J 2008*)
- För barn med utvecklingsrelaterade eller psykiatriska tillstånd har prevalensen rapporterats vara upp till 70%. (*Owens J 2010*)
- I en kartläggning av alla barn 5-10å med CP vid neuropedmott ALB uppgav 41% av föräldrar vid intervju sömnpromblem, med tydlig association till smärta. Hos 27% hade behandlande läkare dokumenterat sömnpromblem i journal. (*Löwing K et al 2020*)
- Barnpsykiatriker har rapporterat att uppemot 1/3 av deras patienter har uttalade problem med sömnen

Kristina Tedroff

Sömn hos barn

Hur mycket sömn behöver barn?



Från 1177

- Förskolebarnets sömn påverkas också av utvecklingsrelaterade faktorer som
 - Rädsla för separation. Vill bli nattat, vill sova/läggas i förälders säng, ha sitt gosedjur. Gå upp och till förälder när de väl lämnats i sängen
 - Livlig fantasi, rädsla för mörker, monster, tjuvar och mardrömmar
 - Tendens att kunna reagera med övertrötthet och agitation



- En vanlig konsekvens av sömnproblem är dagtrötthet. Vilket är associerat med irritabilitet, inlärnings- och skolproblem, beteendeproblem, minskad livskvalitet och välmående.
- Föräldrars skattning av barnets problem (särskilt nattliga) varierar stort och är mindre säker (*McDowall PS 2017 SÖ*)
- Det finns olika typer av sömnproblem som barn och ungdomar kan drabbas av, till exempel insomni, parasomni, sömnapné och restless legs syndrome (RLS eller Willis-Ekboms sjukdom)

Insomni

- Svårigheter att somna (sleep onset)
- Bibehålla sömnen (maintenance), ofta med multipla uppvaknanden
- Och/eller ett för tidigt uppvaknande



Behandling av sömnproblem

Svenska och utländska rekommendationer anger

1. Sömnhygien

1. Ljus på morgonen, fysisk aktivitet under dagen och mörker på kvällen
2. Fast kvällsrutin alla dagar i veckan. NU är det dags att lägga sig
3. I sovrummet: svalt, mörkt, tyst
4. Minimera användandet av elektronik (mobil, laptop, ipad) i sovrummet och närmsta timmar före läggdags
5. Lugna aktiviteter timmarna innan det är dags att sova.
6. Sömndagbok

2. Läkemedel

Prövas därefter och under begränsad tid

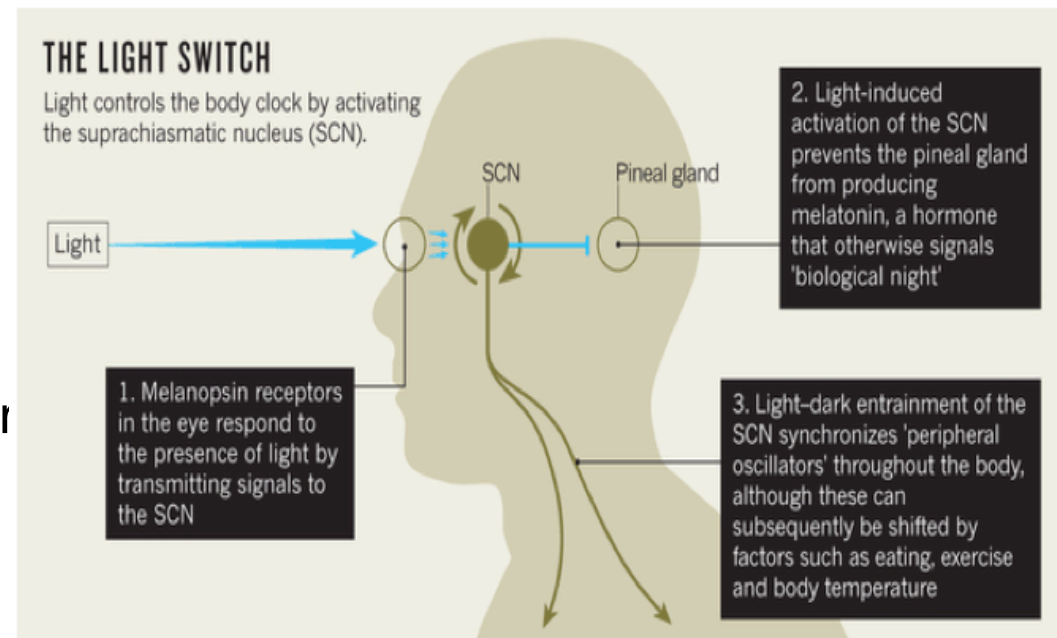
Läkemedelsbehandling av sömnproblem

- De flesta godkända läkemedel för behandling av sömnproblem saknar eller har otillräcklig dokumentation avseende effekt, säkerhet och dosering vid behandling av barn och ungdomar.
- Behov av systematisk uppföljning av läkemedelsbehandling för sömnproblem av barn och ungdomar.
- Före 2018 var alimemazin (Theralen), Evolan det enda godkända läkemedlet för behandling av sömnrubbningar hos barn och ungdomar.
- Alimemazin är ett neuroleptika med sederande och antiallergisk effekt.
- Off-label har prometazin (Lergigan) och hydroxizin (Atarax) använts
- Sk Z-läkemedel är inte prövade på barn

Melatonin

- Melatonin(5-metoxy-N-acetyltryptamin), endogent hormon.
- Produceras främst i epifysen (tallkottkörteln) från tryptofan via serotonin
- Finns också i mag-tarmkanalen, näthinnan och immunsystemet
- Fysiologisk påverkan av melatonin har rapporterats också för benbildning, reproduktion, antioxidativa- och immunologiska-processer och vikt/längd=BMI reglering
- Ökad frisättning ger sänkt kroppstemperatur och dåsighet.
- Nattarbetande skiftarbetare har signifikant högre förekomst av cancer. Melatonin (minskad frisättning) tros kunna bidra till detta.

- Melatonin verkar via MT1 receptorer i “Dygnsrhythmskärnan” suprachiasmatic nucleus (SCN) som kontrollerar cirkadisk rytm
- Exakta verkningsmekanismer okända
- Frisättningen ökar i mörker och minskar vid dagsljus. Reglerar den cirkadiska rytmen för flera kroppsfunktioner bl.a. sömn vakenhet (högst konc 02-04, lägst dagtid)



Melatonin forts

- Det preparat som mest förskrivs i Norden för behandling av sömnproblem hos barn och unga.
- Före 2018 fanns inga godkända melatoninpreparat för barn och ungdomar. Användningen har skett genom
 - off-label-förskrivning av godkänt läkemedel i depåberedning (Circadin)
 - eller genom direktverkande melatonin som extempore
 - eller via licens.
- 2018 godkändes Slenyto (1,2,5 mg), depåpreparat, korttids, vid ASD och Smith Mageni (tillhandahålles ej fn...)
- Melatonin är godkänt för barn 6-17 år med indikationen ADHD och sömnstörning

Melatonin som sömnläkemedel

- Vid korttidsanvändning av melatonin finns få, icke allvarliga biverkningar såsom yrsel, huvudvärk, illamående och trötthet beskrivna i kliniska studier (*Andersen LP et al 2016*)
- Kunskap om Långtidseffekter o biverkningar är mycket begränsad:
- 80 barn m ASD erhöll Melatonin (depå) i 2 år. Inga allvarliga eller tillväxtrelaterade biverkningar inkl pubertet noterades (*Malow BA 2021*)



Existerande studier

- Små
- De flesta öppna studier, fallserier eller kohortserier
- Kort uppföljningstid median 4 veckor
- Heterogena utfallsmått, doser och uppföljningsinstrument försvårar alla jämförelser
- Litet användande av objektiva utfallsmått (polysomnografi och aktigraf)

ASD

- Sömnstörningar dubbelt så frekvent som bland typiska barn.
- Vid ASD har man noterat bla, minskad melatoninproduktion och påverkan på den cirkadiska rytmen. Både syntes, frisättning och metabolismen av melatonin är förändrat.
- RCTx ca 1/2 dussin senast 2021. Mkt korta uppföljningstider. Median 4v.
- Vanligaste utfallsmått Sleep onset och sömndagbok.
- *(Bruni et al 2015), Konsensusdokument baserat på "bästa tillgängliga data" melatonin treatment reduced sleep onset insomnia and improved delayed sleep phase syndrome. Melatonin decreased sleep onset latency and increased total sleep time but did not decrease nighttime wakening.*

Evidens ASD

PHARMACOTHERAPY

accp
Association
of Child
Psychiatry

REVIEW OF THERAPEUTICS

Effectiveness of Sleep-Based Interventions for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Synthesis

Belinda M. Cuomo,^{1*} Sharmila Vaz,¹ Elinda Ai Lim Lee,^{1,2} Craig Thompson,^{1,2} Jessica M. Rogerson,¹
and Torbjorn Falkmer^{1,2,3,4}

¹School of Occupational Therapy & Social Work, Curtin University, Perth, Western Australia, Australia;

²Cooperative Research Centre for Living with Autism Spectrum Disorders (Autism CRC), Brisbane, Queensland,

Australia; ³Rehabilitation Medicine, Department of Medicine and Health Sciences (IMH), Faculty of Health

Sciences, Linköping University & Pain and Rehabilitation Centre, Linköping, Sweden; ⁴Department for

Rehabilitation, School of Health Sciences, Jönköping University, Jönköping, Sweden

2017

- 3 Systematiska översikter rörde Melatonin.
- AMSTAR användes för att evidensgradera SÖ
- 17 sömnparametrar skattades och inkluderades
- Baserat på små studier (6-107 deltagare) heterogen design
- Analyser svåra pga bla heterogena data (föräldraenkät, intervju, journaldata mm)
- Sleep latency, tid till insomning det utfallsmått där en säkert positiv effekts sågs. Vidare relativt säkert viss positiv effekt för minskad samsövningstid och ”motstånd mot att gå och lägga sig”

There remains a lack of recent evidence-based guidelines specifically for the management of sleep disorders in children and adolescents with ASD owing to the lack of controlled clinical studies

ADHD

- Ännu mindre robust evidens
- 1 RCT 50p ASD och ADHD (redovisas ej)
- 1 st N=1 studie pågår, protokollet publicerat (2016)
- [Safety, Tolerability and Efficacy of Drugs for Treating Behavioural Insomnia in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review with Methodological Quality Assessment.](#) Anand S, Tong H, Besag FMC, Chan EW, Cortese S, Wong ICK. Paediatr Drugs. 2017 Jun;1
 - 4 observationella fallserier finns för Melatonin
 - *There is generally poor evidence for prescribing drugs for behavioural insomnia in children with ADHD. Further controlled studies are warranted*

Övriga diagnoser

- 93 barn med NDD (neuro developmental disorder), Diagnoser; ASD, ADHD; IF, motorikstörning läs- och skrivsvårigheter.
- 6-15 år, Japan, öppenstudie erhöll 1-4mg Melatonin under 26 veckor.
- Sleep onset time minskade signifikant med ca 29 minuter under studietiden (jämfördes med baseline). (*Yuge K et al 2020*)

Användande

- Explosionsartad ökning i stor del av världen; Sverige, Danmark, Norge och UK bland annat

🕒 This article is more than **3 years old**

Rise in melatonin use to help children sleep leads to safety warning

Concerns hormone is being overprescribed in England with little evidence of effectiveness

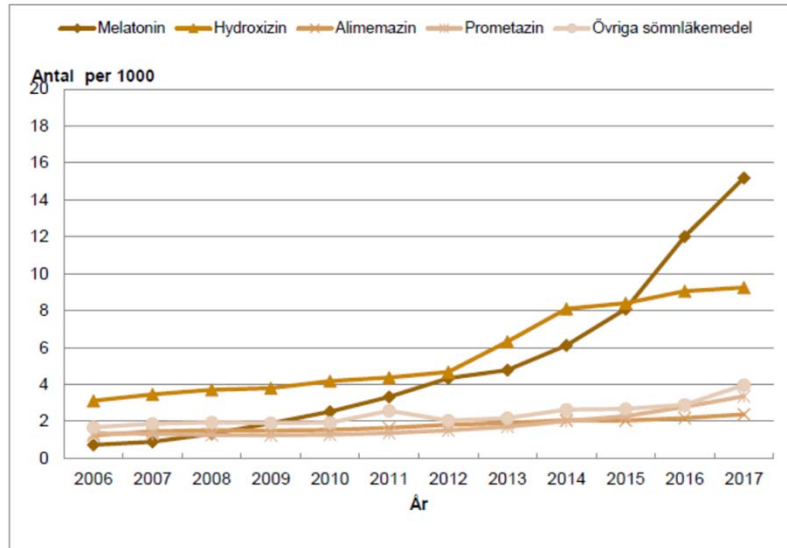


MOST

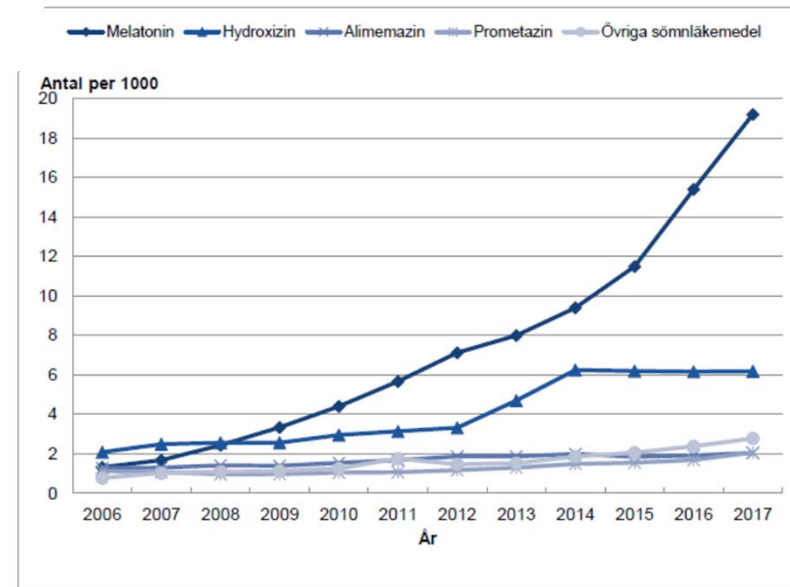


Kartläggning från Läkemedelsverket 2019. Melatoninanvändning hos barn 2006-2017

- 2017 expedierades minst ett recept på melatonin för 15 447 flickor respektive 20 765 pojkar 0–17 år, vilket är mer än en **15-faldig ökning för flickor sedan 2006 och en 20-faldig ökning för pojkar**
- 50 % av barn och ungdomar med expedierade melatoninrecept hade minst en psykiatrisk diagnos. Vanligaste var ADHD, autismspektrumtillstånd, depression, ångestsyndrom och sömnlöshet
- Omkring 80 % av alla barn och ungdomar som behandlas med melatonin hade samtidigt behandling med ett eller flera andra psykofarmaka



Figur 1a. Antal flickor 0–17 år per 1 000 som hämtat ut i studien ingående läkemedel.



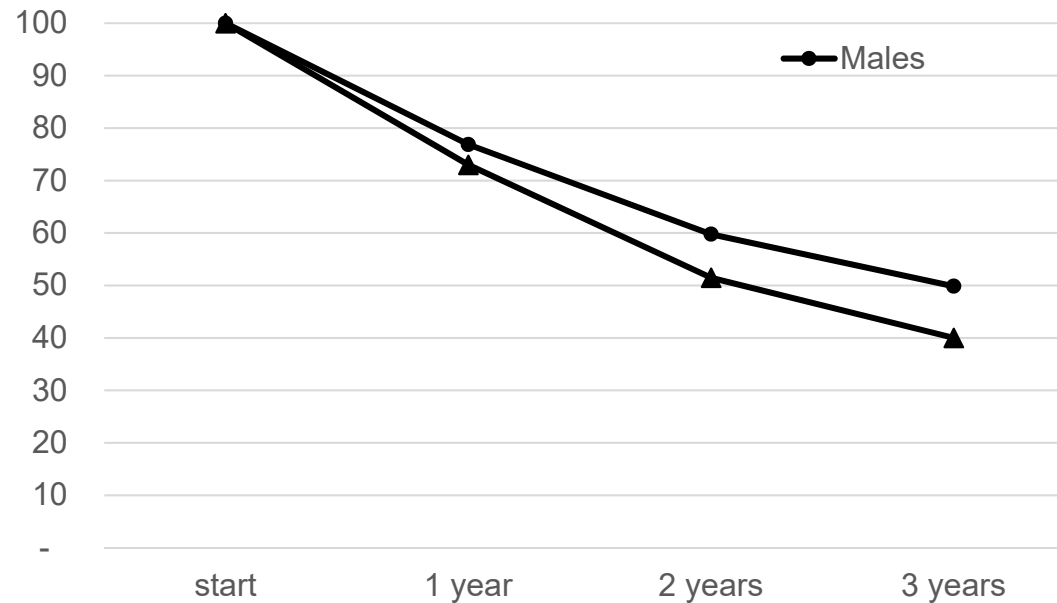
Figur 1b. Antal pojkar 0–17 år per 1 000 som hämtat ut i studien ingående läkemedel.

Uppföljning Region Stockholm 2016-2019

Tedroff K, von Euler M, Dahlin E, 2022, **Melatonin usage in children and young adults, a registry-based cohort study**

- 9980 individer 0-25år som förskrevs och hämtade ut melatonin 2016 följdes i 3 år.
- The majority, 65% had a neuro psychiatric diagnose.
- Only 20% had a recorded diagnosis of sleep disorder.
- Almost half of our cohort were dispensed melatonin during the entire study period and doses and volumes of drug dispensed increased by 50 and 100 percent, respectively.
- Continuous medication was most common among children 6-12 years, where 7 out of 10 individuals were still adherent after three years.
- Child psychiatrist (55%) and pediatrician (25%) was the most common prescribing specialty.
- ~~Half of the individuals had at least 4 other prescribed drugs~~
dispensed during the follow-up.

Proportion of individuals adherent to melatonin (refill of a melatonin prescription within 12 months) by sex.



The proportion of individuals who were adherent was highest among children 6-12 years. After one year, the adherence to melatonin was 87% among children 6-12 years, 76% among those 0-5 years, 75% among those 13-17 years and 62% among those 18-25 years

After 3 yrs, 70% of 6-12 yr olds were still on melatonin
50% of 0-5 yr olds

UK

- En ny studie, liknande de svenska registerstudierna (Paton C et al 2024)
- Journaldata för cirka 4000 barn har samlats in från olika sjukvårdsområden
- 2/3 har erhållit adekvata sömnhygienråd
- 74% hade en utvecklingsrelaterad diagnos (ASD o ADHD ffa)
- Mycket få eller inga utsättningsförsök har gjorts
- ” ***Clinical implications:*** *With limited methodical review of melatonin use in their patients, clinicians will fail to garner reliable information on its risks and benefits for individual patients. The lack of such practice-based evidence may increase the risk of melatonin being inappropriately targeted or continued despite being ineffective or no longer indicated*”.

Oro

- Kunskap om bästa dosering, långtidseffekter, ev sena bieffekter saknas i det närmaste fullständigt.
- Jfr andra kroppsegna hormon och förändrat kunskapsläge;
 - Kortison
 - Tyreoideahormon
 - Östrogen
 - Testosteron

Fortsatt forskning angelägen!

- Behandling med melatonin är alltid ett sekundärt behandlingsalternativ och då i kombination med beteendeinriktad behandling
- Minimera behandlingstiden
- Gör utsättningsförsök
- Glöm inte sätta en diagnos av sömnstörning